

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
28 de Julio de 2005 (28.07.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
**WO 2005/068429 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>:  
C07D 213/74, A61K 31/14, A61P 31/00, 33/00, 35/00

(21) Número de la solicitud internacional:  
PCT/ES2005/070002

(22) Fecha de presentación internacional:  
11 de Enero de 2005 (11.01.2005)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:  
P200400072 14 de Enero de 2004 (14.01.2004) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US): CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS [ES/ES]; C/ SERRANO, 117, E-28006 MADRID (ES). UNIVERSIDAD DE GRANADA [ES/ES]; Cuesta del Hospicio s/n, Complejo Administrativo Triunfo, Pabellón N° 1, E-18071 GRANADA (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): LACAL SANJUAN, Juan Carlos [ES/ES]; Inst. de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Arturo Duperier, 4, E-28029 MADRID (ES). CAMPOS ROSA, Joaquín [ES/ES]; UNIVERSIDAD DE GRANADA, Cuesta del Hospicio

s/n, Complejo Administrativo Triunfo, Pabellón N° 1, E-18071 GRANADA (ES). GALLO MEZA, Miguel Angel [ES/ES]; UNIVERSIDAD DE GRANADA, Cuesta del Hospicio s/n, Complejo Administrativo Triunfo, Pabellón N° 1, E-18071 GRANADA (ES). ESPINOSA UBEDA, Antonio [ES/ES]; UNIVERSIDAD DE GRANADA, Cuesta del Hospicio s/n, Complejo Administrativo Triunfo, Pabellón N° 1, E-18071 GRANADA (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

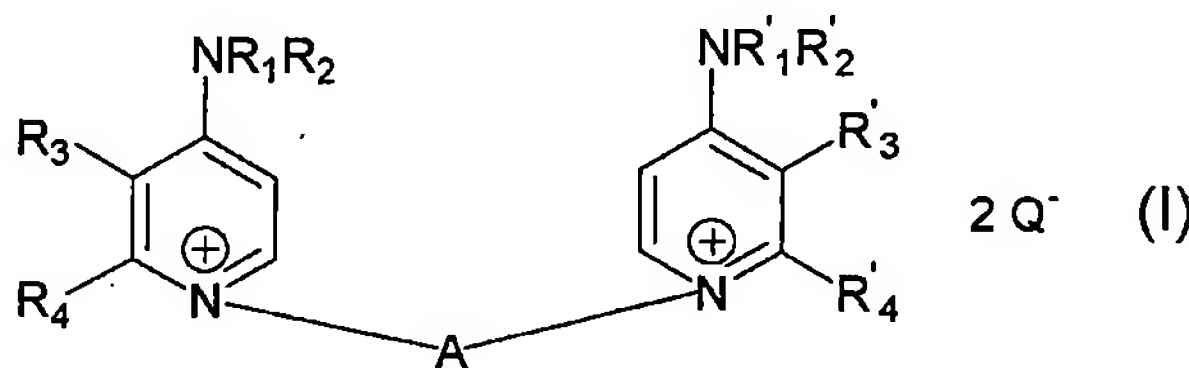
Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: DERIVATIVES OF PYRIDINE AND QUINOLINE

(54) Título: DERIVADOS DE PIRIDINIO Y QUINOLINIO



and to some intermediates resulting from said method.

(57) Abstract: The invention relates to compounds having formula I, which block the biosynthesis of phosphorylcholine by selectively blocking the choline kinase enzyme in tumour cells or in cells affected by parasitic infection and which, as a result, can be used in the treatment of tumours and parasitic diseases or diseases caused by viruses and fungi in animals including humans. The invention also relates to a method of preparing the aforementioned compounds

(57) Resumen: La invención proporciona compuestos de fórmula I que bloquean la biosíntesis de fosforilcolina mediante bloqueo selectivo de la enzima colina quinasa en células tumorales o en células afectadas por infección parasitaria y que, consecuentemente, encuentran aplicación en el tratamiento de tumores y enfermedades parasitarias o producidas por virus y hongos en animales, incluyendo los seres humanos; así como un método para la preparación de los compuestos de la invención, y ciertos intermedios de dicho método.

WO 2005/068429 A1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2005/070002

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC<sup>7</sup> C07D 213/74, A61K 31/14, A61P 31/00, 33/00, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC<sup>7</sup> C07 D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY, BEILSTEIN, HCAPLUS, CIBEPAT, EPODOC

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CAMPOS, J. y col. Anticancer bisquaternary heterocyclic compounds : a racional design. Fármaco. 2003, Volume 58, N° 3, pages 221-229, ISSN 0014-827X. Page 224, Table 2, component 3k with RN 468742-50-9; page 228 "concluding remarks".	1-4, 8-12
X	CONEJO-GARCIA, A. y col. Choline kinase inhibitory effect and antiproliferative activity of new 1,1',1''-(benzene-1,3,5-triylmethylene) tris {4-[(disubstituted) amino] pyridinium} tribromides. European Journal of Medicinal Chemistry. 2003, Volume 38, N° 1, pages 109-116, ISSN 0223-5234. Page 110, Table I, component 5 with RN 556795-28-9. Page 110, Table I, components 9, 10 & 11 with RN 556795-32-5, 556795-33-6, 556795-34-7. Page 111-112, Chemistry.	1-4, 8-13
X	CAMPOS, J. y col. Quantitative structure-activity relationships for a series of symmetrical bisquaternary anticancer compounds. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2002, Volume 10, N° 7, pages 2215-2231, ISSN 0968-0896. Page 2220, Table 5, composed with RN 468742-49-6, 468742-50-9, 468742-51-0. Page 2224, 2° paragraph.	1-4, 8-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 April 2005 (08/04/05)

Date of mailing of the international search report

06 May 2005 (06/05/05)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

Facsimile No.

N° de fax 34 91 3495304

Authorized officer

E. Albarrán Gómez

Telephone No.

+ 34 91 3495595

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2005/070002

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GALANAKIS D. y col. Synthesis and Quantitative Structure-Activity. Relationship of Dequalinium Analogs as K <sup>+</sup> Channel Blockers: Investigations on the Role of the Substituent at Position 4 of the Quinoline Ring. Journal of Medicinal Chemistry 1995, Vol. 38, N° 18, pages 3536-46, ISSN 0022-2623. Composed with RN 167277-01-2, page 3537.	14
X	EP326331 A (ELY LILLY & Co.) 02.08.1989. Page 17, composed 106 with RN 124496-15-7.	14
X	EP 56766 A (RHONE-POULENC SANTE) 28.07 1982 Composed with RN 83674-19-5.	14
X	JP 37007238 (SHIONOGI & Co.) 05.07.1962. Composed	14

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 2005/070002

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 326331 A	08.02.1989	FI 94522 C DK 37189 A AU 624594 B CN 1034204 C BR 8900364 A JP 2675119 B HU 206435 B ZA 8900627 A NZ 227732 A US 5114939 A IL 89026 A US 5294622 A EG 18804 A CA 1335995 C TR 28787 A KR 131326 B1 AT 216369 T DE 68929391 D ES 2171388 T	25.09.1995 30.07.1989 18.06.1992 12.03.1997 19.09.1989 12.11.1997 30.11.1992 27.12.1989 26.10.1990 19.05.1992 21.02.1993 15.03.1994 29.09.1994 20.06.1995 11.03.1997 17.04.1998 15.05.2002 23.05.2002 16.09.2002
EP 0056766 A1	28.07.1982	IE 51957 B1 DK 148805 C FR 2498187 A1 JP 57171973 A ZA 8200277 A US 4421920 A AT 7492 T DE 3260150 D CA 1171861 A1 HU 184985 B IN 158327 A1 KR 8701921 B1	29.04.1987 01.04.1986 23.07.1982 22.10.1982 24.11.1982 20.12.1983 15.06.1984 20.06.1984 31.07.1984 28.11.1984 18.10.1986 22.10.1987
JP 37007238	05.07.1962	NONE	

# INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 2005/070002

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP<sup>7</sup> C07D 213/74, A61K 31/14, A61P 31/00, 33/00, 35/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

CIP<sup>7</sup> C07 D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

REGISTRY, BEILSTEIN, HCAPLUS, CIBEPAT, EPODOC

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	CAMPOS, J. y col. Anticancer bisquaternary heterocyclic compounds : a rational design. Fármaco. 2003, Volumen 58, N° 3, páginas 221-229, ISSN 0014-827X. Página 224, Tabla 2, compuesto 3k con RN 468742-50-9; página 228 "concluding remarks".	1-4, 8-12
X	CONEJO-GARCIA, A. y col. Choline kinase inhibitory effect and antiproliferative activity of new 1,1',1''-(benzene-1,3,5-triylmethylene) tris {4-[(disubstituted) amino] pyridinium} tribromides. European Journal of Medicinal Chemistry. 2003, Volumen 38, N° 1, páginas 109-116, ISSN 0223-5234. Página 110, tabla I, compuesto 5 con RN 556795-28-9. Página 110, tabla I, compuestos 9, 10 y 11 con RN 556795-32-5, 556795-33-6, 556795-34-7. Página 111-112, Chemistry.	1-4, 8-13
X	CAMPOS, J. y col. Quantitative structure-activity relationships for a series of symmetrical bisquaternary anticancer compounds. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2002, Volumen 10, N° 7, páginas 2215-2231, ISSN 0968-0896. Página 2220, tabla 5, compuestos con RN 468742-49-6, 468742-50-9, 468742-51-0. Página 2224, 2° párrafo.	1-4, 8-13

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

08 Abril 2005 (08.04.2005)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

6 MAY 2005 06.05.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

E. Albarrán Gómez

N° de teléfono + 34 91 3495595

# INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES 2005/070002

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	GALANAKIS D. y col. Synthesis and Quantitative Structure-Activity. Relationship of Dequalinium Analogs as K <sup>+</sup> Channel Blockers: Investigations on the Role of the Substituent at Position 4 of the Quinoline Ring. Journal of Medicinal Chemistry 1995, Vol. 38, Nº 18, páginas 3536-46, ISSN 0022-2623. Compuesto con RN 167277-01-2, página 3537.	14
X	EP326331 A (ELY LILLY & Co.) 02.08.1989. Página 17, compuesto 106 con RN 124496-15-7.	14
X	EP 56766 A (RHONE-POULENC SANTE) 28.07 1982 Compuesto con RN 83674-19-5.	14
X	JP 37007238 (SHIONOGI & Co.) 05.07.1962. Compuesto	14



# INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 2005/070002

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 326331 A	08.02.1989	FI 94522 C	25.09.1995
		DK 37189 A	30.07.1989
		AU 624594 B	18.06.1992
		CN 1034204 C	12.03.1997
		BR 8900364 A	19.09.1989
		JP 2675119 B	12.11.1997
		HU 206435 B	30.11.1992
		ZA 8900627 A	27.12.1989
		NZ 227732 A	26.10.1990
		US 5114939 A	19.05.1992
		IL 89026 A	21.02.1993
		US 5294622 A	15.03.1994
		EG 18804 A	29.09.1994
		CA 1335995 C	20.06.1995
		TR 28787 A	11.03.1997
		KR 131326 B1	17.04.1998
		AT 216369 T	15.05.2002
		DE 68929391 D	23.05.2002
		ES 2171388 T	16.09.2002
EP 0056766 A1	28.07.1982	IE 51957 B1	29.04.1987
		DK 148805 C	01.04.1986
		FR 2498187 A1	23.07.1982
		JP 57171973 A	22.10.1982
		ZA 8200277 A	24.11.1982
		US 4421920 A	20.12.1983
		AT 7492 T	15.06.1984
		DE 3260150 D	20.06.1984
		CA 1171861 A1	31.07.1984
		HU 184985 B	28.11.1984
		IN 158327 A1	18.10.1986
		KR 8701921 B1	22.10.1987
JP 37007238	05.07.1962	NINGUNO	